



GANCICLOTRAT[®]
(ganciclovir sódico)

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Pó liofilizado para solução injetável

500 mg

Pó liofilizado para solução injetável

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Pó liofilizado para solução injetável 500 mg: embalagem contendo frasco-ampola + ampola de diluente de 10 mL.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

ganciclovir sódico.....546 mg*

*Equivalente a 500 mg de ganciclovir base.

Cada ampola de diluente contém:

água para injetáveis.....10 mL

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

GANCICLOTRAT pó liofilizado é indicado na prevenção e no tratamento de infecções por citomegalovírus (CMV) em pacientes imunodeprimidos e para a prevenção da doença por CMV em pacientes receptores de transplante.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

AIDS

1. O ganciclovir oral na manutenção do tratamento para retinite pelo CMV em pacientes com AIDS: Drew e colaboradores compararam ganciclovir oral com ganciclovir I.V. em estudo randomizado, aberto, em pacientes com AIDS, com diagnóstico recente de retinite estável (após três semanas de uso de ganciclovir injetável). Sessenta pacientes foram distribuídos aleatoriamente para tratamento de manutenção com ganciclovir I.V. na dose de 5 mg/kg de peso por dia e 63 para manutenção com ganciclovir oral na dose de 3.000 mg/dia. Os pacientes foram acompanhados por 20 semanas, por meio de fotografias de fundo de olho realizadas semanalmente. As fotografias foram avaliadas ao final do estudo por um especialista “cego” em relação ao tipo de tratamento do paciente. A eficácia pode ser avaliada em 117 pacientes, sendo que em dois deles não foi possível classificar a lesão. A sobrevida, mudanças da acuidade visual, incidência de recidiva e de eventos gastrointestinais foram semelhantes nos dois grupos. A neutropenia, anemia e eventos adversos relacionados ao cateter foram mais frequentes no grupo de ganciclovir intravenoso. O ganciclovir oral é eficaz e tem boa tolerabilidade no tratamento da retinite por CMV.¹

2. O ganciclovir intravenoso versus oral: Estudo Comparativo Europeu/Australiano de eficácia e tolerabilidade na prevenção da recorrência da retinite por CMV em pacientes com AIDS. Objetivos: avaliar a eficácia e tolerabilidade de ganciclovir oral no tratamento de manutenção da retinite pelo CMV em pacientes com AIDS. Estudo aberto, randomizado, multicêntrico com 20 semanas de duração. A progressão da retinite foi avaliada por meio de fundoscopia e avaliação “cega” de fotografias de fundo de olho. Pacientes adultos com AIDS e retinite estável pelo CMV, após tratamento de indução com ganciclovir I.V. (5 mg/kg 12/12 horas), foram randomizados, na proporção de 2:1, para receber o tratamento de manutenção com ganciclovir oral 3.000 mg/dia ou intravenoso 5 mg/kg/dia. A eficácia do tratamento foi avaliada por meio do tempo para progressão da retinite após o início do tratamento de manutenção. Dos 159 pacientes recrutados, 112 receberam ganciclovir oral, e 47, intravenoso. Houve progressão da retinite em 72% dos pacientes do grupo de ganciclovir oral e em 76% dos pacientes do grupo intravenoso. O tempo médio até a progressão foi de 51 dias com ganciclovir oral e 62 dias com o intravenoso. Conclusão: o ganciclovir oral é uma alternativa eficaz e segura ao ganciclovir intravenoso na manutenção do tratamento da retinite por CMV.²

Transplante

3. Eficácia de ganciclovir oral na prevenção da infecção pelo CMV em pacientes transplantados renais: estudo prospectivo com o objetivo de avaliar episódios de infecção pelo CMV nos nove meses após o transplante renal, em pacientes tratados profilaticamente com ganciclovir oral (750 mg 12/12 horas) por três meses (N = 22) e pacientes que não receberam profilaxia antiviral (N = 22). A infecção pelo CMV foi observada em um paciente (5%) do grupo ganciclovir oral e em seis pacientes (27%) do grupo controle (p < 0,05). Os episódios de rejeição do enxerto comprovada por biópsia foram de 5% (1/21) e 18% (4/22) no grupo de ganciclovir oral e no controle, respectivamente. Os resultados demonstram que ganciclovir oral é eficaz e bem tolerado na prevenção da infecção pelo CMV em pacientes transplantados renais.³

4. Ensaio clínico randomizado sobre a eficácia e a tolerabilidade de ganciclovir oral na prevenção das doenças por CMV em receptores de transplante de fígado: avaliou-se a eficácia de ganciclovir oral na prevenção da doença pelo CMV após transplante hepático. Entre dezembro de 1993 e abril de 1995, 304 receptores de transplante de fígado foram randomizados para receber ganciclovir oral 1.000 mg ou placebo três vezes ao dia. A medicação foi iniciada assim que o paciente estava apto a deglutir (sempre antes do 10º dia) e até o 98º dia após o transplante. Os pacientes foram avaliados nos primeiros seis meses após o transplante na busca de evidências de: infecção pelo CMV, doença pelo CMV, rejeição, doenças oportunistas e eventos adversos de medicamentos. A análise de Kaplan-Meier estimou que a incidência de doença pelo CMV em seis meses foi 18,9% (29/154) no grupo placebo contra 4,8% (7/150) no grupo ganciclovir (p < 0,001). No grupo de alto risco, receptores soronegativos para CMV de órgãos soropositivos, a incidência de doença pelo CMV foi de 44,0% (11/25) no grupo placebo e de 14,8% (3/21) no grupo ganciclovir (p = 0,02). O ganciclovir oral reduziu a incidência de infecção pelo CMV [placebo 79/154 (51,5%); ganciclovir 37/150 (24,5%); p < 0.001]. Conclusão: ganciclovir oral é um método eficaz e bem tolerado de prevenção da doença pelo CMV após o transplante hepático.⁴

Referências bibliográficas

1. Drew WL, Ives D, Lalezari JP, *et al.* Oral ganciclovir as maintenance treatment for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. Syntex Cooperative Oral ganciclovir Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:615-20.
2. Intravenous versus oral ganciclovir: European/Australian comparative study of efficacy and safety in the prevention of cytomegalovirus retinitis recurrence in patients with AIDS. The Oral ganciclovir European and Australian Cooperative Study Group. *AIDS* 1995; 9:471-7.
3. Ahsan N, Holman MJ, Yang HC. Efficacy of oral ganciclovir in prevention of cytomegalovirus infection in post-kidney transplant patients. *Clin Transplant* 1997; 11:633-9.
4. Gane E, Saliba F, Valdecasas GJ, *et al.* Randomised trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients. The Oral ganciclovir International Transplantation Study Group [corrected]. *Lancet* 1997; 350:1729-33.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Características químicas e farmacológicas

Descrição

GANCICLOTRAT é o nome comercial para ganciclovir sódico, um fármaco antiviral, ativo contra o citomegalovírus. O nome químico de ganciclovir é 9-(1,3-dihidroxi-2-propoximetil) guanina. O ganciclovir tem sido referido, também, como DHPG. O ganciclovir sódico é preparado como um pó liofilizado estéril com uma solubilidade em água excedendo 100 mg/mL.

Farmacodinâmica

O ganciclovir é um nucleosídeo sintético análogo da 2'-desoxiguanosina, a qual inibe a replicação do vírus do herpes, tanto *in vitro* como *in vivo*. Os vírus sensíveis a ganciclovir incluem os citomegalovírus humanos (CMVH), os vírus do herpes simples 1 e 2 (HSV-1, HSV-2), o vírus do herpes humano tipo 6, 7 e 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), o vírus de Epstein-Barr (EBV), o vírus da varicela zoster (VZV) e o vírus da hepatite B. Os estudos clínicos têm se limitado à avaliação da eficácia na infecção por citomegalovírus. Nas células infectadas pelo CMV, ganciclovir é inicialmente fosforilado a ganciclovir monofosfato pela quinase proteica viral UL97. Depois de ocorrer a fosforilação, diversas quinases celulares produzem ganciclovir trifosfato, o qual é lentamente metabolizado no interior da célula. Isso ocorre nas células infectadas pelo HSV e pelo CMVH, com meia-vida de 18 horas e entre 6-24 horas, respectivamente, após a remoção de ganciclovir extracelular. Como a fosforilação é amplamente dependente da quinase viral, a fosforilação de ganciclovir ocorre preferencialmente em células infectadas pelo vírus. A atividade virustática de ganciclovir é devido à inibição da síntese do DNA viral por 2 mecanismos: (1) inibição competitiva da incorporação da desoxiguanosina trifosfato (DGTP) ao DNA pela DNA polimerase e (2) a incorporação do trifosfato de ganciclovir ao DNA viral causa um subsequente término ou grande limitação do alongamento do DNA viral. O antiviral com concentração inibitória 50% (IC₅₀), característica contra o CMV *in vitro*, tem o tamanho de 0,14 mCM (0,04 mcg/mL) a 14 mCM (3,5 mcg/mL).

Resistência viral

A definição corrente de resistência do CMV a ganciclovir, baseada em estudos *in vitro*, é uma concentração inibitória 50% (IC₅₀) > 1,5 mcg/mL (6,0 mCM). A resistência do CMV a ganciclovir é rara (aproximadamente 1%), mas tem sido observada em pacientes com AIDS e com retinite por CMV que nunca receberam terapia com ganciclovir. Durante os primeiros 6 meses de tratamento de retinite por CMV com ganciclovir intravenoso (I.V.) ou oral, a resistência viral é detectada em 3% a 8% dos pacientes. Muitos pacientes em tratamento com piora da retinite não mostraram resistência. A resistência viral tem sido também observada em pacientes em tratamento prolongado para retinite por CMV com ganciclovir I.V.

A possibilidade de resistência viral deve ser considerada em pacientes com resposta clínica repetidamente pobre ou com excreção viral persistente durante o tratamento. O principal mecanismo de resistência ao ganciclovir é a diminuição da capacidade de formar moléculas ativas de trifosfato; resistência viral tem sido descrita devido à mutação no gene UL97 do CMV que controla a fosforilação de ganciclovir. Mutações na polimerase do DNA viral têm sido relatadas como responsáveis pela resistência viral a ganciclovir, e os vírus com essa mutação podem ser resistentes a outros medicamentos anti-CMV.

Farmacocinética

Absorção

A exposição sistêmica (ASC₀₋₂₄) relatada após uma hora de infusão intravenosa de 5 mg/kg de ganciclovir em pacientes HIV+/CMV+ ou em pacientes aidéticos adultos variou de 21,4 ± 3,1 (n = 16) a 26,0 ± 6,06 (n = 16) mcg.h/mL. Nesse grupo de pacientes, o pico de concentração plasmática (C_{max}) variou de 7,59 ± 3,21 (n = 10), 8,27 ± 1,02 (n = 16) a 9,03 ± 1,42 (n = 16) mcg/mL.

Distribuição

Para ganciclovir I.V., o volume de distribuição está correlacionado com o peso corpóreo e com os valores do volume de distribuição em estado de equilíbrio variando de 0,536 ± 0,078 (n = 15) a 0,870 ± 0,116 (n = 16) L/kg. Concentrações no líquido cefalorraquidiano obtidas 0,25 – 5,67 horas após a dose em dois pacientes que receberam 2,5 mg/kg de ganciclovir I.V. a cada 8 ou 12 horas variaram de 0,50 a 0,68 mcg/mL, representando 24 – 67% da concentração plasmática. A percentagem de ganciclovir ligado às proteínas plasmáticas foi 1 – 2% acima da concentração de 0,5 e 51 mcg/mL.

Metabolismo e eliminação

Quando administrado intravenosamente, ganciclovir exibe uma farmacocinética linear dentro da faixa de 1,6 – 5,0 mg/kg. A excreção renal do fármaco inalterado, por filtração glomerular e secreção tubular, é a principal via de eliminação do ganciclovir. Em pacientes com função renal normal, 89,6 ± 5% (n = 4) de ganciclovir administrado I.V. foi recuperado não metabolizado na urina. Em indivíduos com função renal normal, o *clearance* sistêmico variou de 2,64 ± 0,38 mL/min/kg (n = 15) a 4,52 ± 2,79 mL/min/kg (n = 6) e o *clearance* renal variou de 2,57 ± 0,69 mL/min/kg (n = 15) a 3,48 ± 0,68 mL/min/kg (n = 20), representando 90 – 101% de ganciclovir administrado. A meia-vida em indivíduos sem alteração renal variou de 2,73 ± 1,29 horas (n = 6) a 3,98 ± 1,78 horas (n = 8).

Farmacocinética em situações clínicas especiais

Pacientes com disfunção renal

A farmacocinética do ganciclovir I.V. foi avaliada em dez pacientes imunodeprimidos com disfunção renal que receberam doses de 1,25 – 5 mg/kg.

Pacientes em hemodiálise

A hemodiálise reduz a concentração plasmática do ganciclovir em cerca de 50% após a administração I.V. e oral (ver item “10. Superdose”). Durante a hemodiálise intermitente, o *clearance* estimado de ganciclovir variou de 42 a 92 mL/min, resultando em uma

meia-vida de 3,3 a 4,5 horas. O *clearance* estimado do ganciclovir para a diálise contínua foi menor (4,0 a 29,6 mL/min), mas resultou em uma eliminação maior de ganciclovir no intervalo entre as doses. Para a hemodiálise intermitente, a fração de eliminação de ganciclovir em uma sessão de diálise variou de 50% a 63%.

Crianças

A farmacocinética de ganciclovir foi estudada em 27 neonatos com idade entre 2 – 49 dias, com dose I.V. de 4 mg/kg (n = 14) e 6 mg/kg (n = 13). A $C_{\text{máx}}$ média foi de $5,5 \pm 6$ mcg/mL e $7,0 \pm 1,6$ mcg/mL para as doses mais baixas e mais altas, respectivamente. Os valores médios para o V_{ss} (0,7 L/kg) e o *clearance* sistêmico ($3,15 \pm 0,47$ mL/min/kg com 4 mg/kg e $3,55 \pm 0,35$ mL/min/kg com 6 mg/kg) foram comparáveis àqueles observados em adultos com função renal normal.

A farmacocinética de ganciclovir foi também avaliada em dez crianças com função renal normal, idade de nove meses a 12 anos. As características farmacocinéticas do ganciclovir foram as mesmas após dose única ou múltipla (a cada 12 horas) de administração I.V. (5 mg/kg). A exposição medida pela ASC_{∞} média nos dias 1 e 14 foi de $19,4 \pm 7,1$ e $24,1 \pm 14,6$ mcg.h/mL, respectivamente, e os valores correspondentes de $C_{\text{máx}}$ foram $7,59 \pm 3,21$ mcg/mL (dia 1) e $8,31 \pm 4,9$ mcg/mL (dia 14). Os respectivos valores médios para o *clearance* renal (0 – 12 h) foram $3,49 \pm 2,40$ mL/min/kg no dia 1 e $3,49 \pm 1,19$ mL/min/kg no dia 14. Os valores médios correspondentes para meia-vida foram $2,49 \pm 0,57$ h (dia 1) e $2,22 \pm 0,76$ h (dia 14).

Idosos

Não existem dados disponíveis para adultos com idade acima de 65 anos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

GANCICLOTRAT está contraindicado a pacientes com hipersensibilidade a ganciclovir, valganciclovir ou a qualquer outro componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade cruzada

Devido à semelhança da estrutura química de ganciclovir e de aciclovir e penciclovir, uma reação de hipersensibilidade cruzada entre esses medicamentos é possível. Portanto, deve-se ter cautela ao prescrever GANCICLOTRAT a pacientes com hipersensibilidade conhecida a aciclovir ou penciclovir, (ou aos seus pró-fármacos, valaciclovir ou famciclovir, respectivamente).

Mutagenicidade, teratogenicidade, carcinogenicidade, fertilidade e contracepção

Em estudos em animais, foi constatado que ganciclovir é mutagênico, teratogênico, carcinogênico e compromete a fertilidade. Antes do início do tratamento com ganciclovir, os pacientes devem ser orientados a respeito dos possíveis riscos ao feto e a utilizar medidas contraceptivas. Com base em estudos clínicos e não clínicos GANCICLOTRAT pode causar inibição temporária ou permanente da espermatogênese.

Potencial reprodutivo feminino e masculino

Fertilidade

Em estudos com animais, verificou-se que o ganciclovir prejudicava a fertilidade. Em um estudo clínico, os pacientes com transplante renal que receberam valganciclovir (pró-fármaco de ganciclovir sódico), para profilaxia de infecção por CMV por até 200 dias, foram comparados com um grupo controle não tratado. A espermatogênese foi inibida durante o tratamento com valganciclovir. No acompanhamento, aproximadamente seis meses após a interrupção do tratamento, a densidade média de esperma em pacientes tratados foi comparável à observada no grupo controle não tratado. Nos pacientes tratados com valganciclovir, todos os pacientes com densidade normal de esperma (n = 7) e 8/13 pacientes com baixa densidade de esperma no início do estudo, recuperaram as contagens normais após a suspensão do tratamento. No grupo controle, todos os pacientes com densidade normal de esperma (n = 6) e 2/4 dos pacientes com baixa densidade de esperma no início do tratamento, apresentaram densidade normal no final do acompanhamento.

Contracepção

Mulheres em idade fértil devem ser orientadas para a utilização de algum método anticoncepcional efetivo durante e por no mínimo 30 dias após o tratamento. Recomenda-se que homens sexualmente ativos utilizem preservativo durante e por no mínimo 90 dias após o término do tratamento, salvo se houver confirmação de que a parceira do sexo feminino não pode engravidar.

Gravidez e lactação

Gravidez

A segurança de GANCICLOTRAT para uso na gravidez não foi estabelecida. No entanto, ganciclovir se dispersa rapidamente através da placenta humana. O uso de GANCICLOTRAT deve ser evitado em mulheres grávidas, a não ser que os benefícios para a mãe superem os potenciais riscos para o feto.

A segurança do uso de GANCICLOTRAT durante o trabalho de parto e parto não foi estabelecida

Lactação

O desenvolvimento peri e pós-natal do recém-nascido não tem sido estudado com ganciclovir, mas a possibilidade de ganciclovir ser excretado no leite materno não pode ser descartada. Dados em humanos não estão disponíveis, mas dados em animais indicam que ganciclovir é excretado no leite de ratas lactantes. Entretanto, a decisão entre a descontinuação do medicamento ou da amamentação, deve ser tomada levando-se em consideração os potenciais benefícios de GANCICLOTRAT para a mãe.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Mielossupressão

GANCICLOTRAT deve ser utilizado com cautela em pacientes com citopenia hematológica preexistente ou com um histórico de citopenia hematológica relacionada ao medicamento e em pacientes que recebem radioterapia.

Leucopenia grave, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, falência da medula óssea e anemia aplástica foram observadas em pacientes tratados com ganciclovir.

A terapia com GANCICLOTRAT não deve ser iniciada se a contagem absoluta de neutrófilos for inferior a 500 células/mcL ou a contagem de plaquetas for inferior a 25.000 células/mcL ou hemoglobina menor que 8 g/dL.

Recomenda-se que o hemograma completo, incluindo contagem de plaquetas, seja monitorado em todos os pacientes durante a terapia com GANCICLOTRAT, particularmente em pacientes com comprometimento renal.

Em pacientes com leucopenia grave, neutropenia, anemia e/ou trombocitopenia, o tratamento com fatores de crescimento hematopoiético e/ou a interrupção do tratamento é recomendado.

Cuidado ao dirigir veículos e operar máquinas

Durante o tratamento com GANCICLOTRAT, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Não foram realizados estudos sobre o efeito na capacidade de dirigir e operar máquinas. Com base no perfil de reação adversa, o ganciclovir pode ter uma influência menor na capacidade de dirigir e operar máquinas. Reações adversas, por exemplo convulsões, tonturas, e confusão podem ocorrer em pacientes recebendo ganciclovir. Se ocorrerem, tais efeitos poderão alterar tarefas que necessitem de concentração, incluindo habilidade para dirigir automóveis e operar máquinas.

Idosos

Como pacientes idosos têm disfunção renal com frequência, GANCICLOTRAT deve ser administrado a pacientes idosos com especial consideração pela sua condição renal (ver item “8. Posologia e modo de usar”).

Crianças

A eficácia e segurança de ganciclovir em pacientes pediátricos não estão estabelecidas, incluindo o uso de ganciclovir para tratamento de infecções congênitas ou neonatais por CMV. O uso de GANCICLOTRAT em crianças requer extremo cuidado devido ao potencial carcinogênico a longo prazo e à toxicidade na reprodução. Os benefícios do tratamento devem ser considerados em relação aos riscos (ver subitem “Farmacocinética em situações clínicas especiais” no item “3. Características farmacológicas”).

Pacientes com insuficiência renal

Em pacientes com alteração da função renal, ajustes na dose baseados no *clearance* de creatinina são necessários (ver item “8. Posologia e modo de usar”) e deve-se monitorar cuidadosamente a função renal (creatinina sérica ou *clearance* de creatinina).

Dados de segurança pré-clínicos

O ganciclovir foi mutagênico em células linfáticas de rato e clastogênico em células mamárias. Esses dados são consistentes com a carcinogenicidade positiva do estudo em ratos com ganciclovir. O ganciclovir é um potencial carcinogênico.

O ganciclovir causa teratogenicidade e diminuição da fertilidade em animais.

Baseado em estudos em animais em que a aspermia foi induzida pela exposição sistêmica a ganciclovir abaixo dos níveis terapêuticos, é provável que ganciclovir possa causar inibição, temporária ou permanente, da espermatogênese humana.

Dados obtidos por meio de um modelo de placenta humana mostraram que ganciclovir atravessa a barreira placentária e que a difusão simples é o mecanismo mais provável de transferência. Esta não era saturável acima de uma concentração entre 1-10 mg/mL e ocorria por difusão passiva.

Até o momento, não há informações de que GANCICLOTRAT possa causar *doping*.

Este medicamento contém 45,28 mg de sódio/frasco-ampola, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Uso com outros medicamentos

- imipenem-cilastatina

Convulsões têm sido relatadas em pacientes que receberam ganciclovir e imipenem-cilastatina concomitantemente e uma interação farmacodinâmica entre esses dois medicamentos não pode ser descartada. Esses medicamentos não devem ser utilizados concomitantemente, a menos que os benefícios potenciais sobreponham-se aos riscos.

- zidovudina

A zidovudina e o ganciclovir possuem o potencial de causar neutropenia e anemia; pode haver uma interação farmacodinâmica durante a administração concomitante desses medicamentos e alguns pacientes podem não tolerar a terapia concomitante em uma dose completa.

- didanosina

A concentração plasmática da didanosina aumentou de forma importante quando administrada com ganciclovir I.V. Em doses intravenosas de 5 e 10 mg/kg/dia, observou-se um aumento da ASC da didanosina que variou de 38% a 67%, confirmando uma interação farmacocinética durante a administração concomitante desses medicamentos. Não há nenhum efeito clinicamente significativo na concentração de ganciclovir. Pacientes devem ser monitorados de perto quanto à toxicidade da didanosina (por exemplo: pancreatite).

- probenecida

A probenecida administrada com ganciclovir por via oral resulta em uma diminuição importante do *clearance* de ganciclovir (20%), levando a um aumento estatisticamente significativo na exposição (40%). Essas alterações resultam de uma interação entre os medicamentos com uma competição pela excreção tubular renal. Assim, os pacientes em uso de probenecida e GANCICLOTRAT devem ser monitorados de perto quanto à toxicidade de ganciclovir.

Outras possíveis interações medicamentosas

A toxicidade pode ser aumentada quando GANCICLOTRAT é administrado concomitantemente com outros medicamentos conhecidos por serem mielossuppressores ou por estarem associados ao comprometimento renal. Isso inclui análogos de nucleosídeos (ex.: zidovudina, didanosina, estavudina), imunossuppressores (ex.: ciclosporina, tacrolimo, micofenolato de mofetila), agentes antineoplásicos (ex.: doxorubicina, vincristina, vimblastina, hidroxiureia) e antibióticos (ex.: trimetoprima/sulfonamidas, dapsona, anfotericina B, flucitosina, pentamidina). Portanto, esses medicamentos só devem ser considerados para uso concomitante com ganciclovir, se os potenciais benefícios superam os riscos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).
A solução reconstituída no frasco-ampola é estável a temperatura ambiente por 12 horas. Não deve ser refrigerada.
Após a diluição, pelo fato de GANCICLOTRAT ser reconstituído em água estéril não bacteriostática, a solução de infusão deve ser usada o mais rápido possível e dentro de 24 horas, para diminuir o risco de contaminação bacteriana.
A solução de infusão deve ser colocada na geladeira. Não se recomenda congelar.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico (pó): pó branco a levemente amarelado com aspecto aerado.
Aspecto físico (após reconstituição): solução límpida incolor a levemente amarela, isenta de partículas estranhas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

É necessário adquirir a agulha separadamente. Para aspiração do produto da embalagem, recomenda-se o uso de agulha com bisel longo.

GANCICLOTRAT deve ser administrado por infusão via intravenosa durante 1 hora.

Métodos de preparação da solução de GANCICLOTRAT

Reconstituição

1. GANCICLOTRAT liofilizado deve ser reconstituído injetando 10 mL de água estéril para injeção dentro do frasco. Não usar água bacteriostática para injeção que contenha parabenos (para-hidroxibenzoatos), uma vez que é incompatível com o pó estéril de GANCICLOTRAT e pode causar precipitação.

2. O frasco deve ser agitado para dissolver o medicamento.

3. A solução reconstituída deve ser inspecionada quanto à presença de partículas antes de se proceder à preparação final.

Preparação e administração da solução de infusão

Diluição

Com base no peso do paciente, calcula-se a dose apropriada e o volume que deve ser retirado do frasco (concentração 50 mg/mL) e adiciona-se a um líquido de infusão. Soro fisiológico, dextrose 5% em água, solução de Ringer ou Ringer lactato são quimicamente ou fisicamente compatíveis com GANCICLOTRAT. Infusão com concentrações maiores que 10 mg/mL não é recomendada.

GANCICLOTRAT não deve ser misturado com outros produtos intravenosos.

Manuseio

Precauções devem ser tomadas no manuseio de GANCICLOTRAT

Como ganciclovir é considerado um potencial teratogênico e carcinogênico em humanos, precauções devem ser tomadas na manipulação (ver item “5. Advertências e precauções”). Evitar contato direto da solução reconstituída nas ampolas de GANCICLOTRAT com a pele e com as mucosas. A solução de GANCICLOTRAT injetável é alcalina (pH aproximadamente 11). Em caso de contato de GANCICLOTRAT com a pele, ou membranas mucosas, lavar minuciosamente com água e sabão. Em casos de contato com os olhos, limpar com água corrente.

Atenção: não aplicar a injeção I.V. rapidamente ou em *bolus*. A toxicidade de GANCICLOTRAT pode aumentar por causa da concentração plasmática aumentada.

Se for aplicado IM ou SC, pode resultar em grave irritação do tecido por causa do pH elevado (~11).

As doses recomendadas, frequência ou velocidade de infusão não devem ser excedidas.

Posologia

Dose padrão para tratamento da retinite por CMV

Terapia de indução: 5 mg/kg, administradas a cada 12 horas, por 14 – 21 dias, em pacientes com função renal normal.

Tratamento de manutenção: 5 mg/kg, administradas uma vez ao dia, por sete dias/semana, ou 6 mg/kg uma vez ao dia, por cinco dias/semana.

Dose padrão para prevenção em receptores de transplante

Tratamento de indução: 5 mg/kg, a cada 12 horas, por 7 – 14 dias, em pacientes com função renal normal.

Tratamento de manutenção: 5 mg/kg, administradas uma vez ao dia, sete dias/semana, ou 6 mg/kg uma vez ao dia, por cinco dias/semana.

Dosagens especiais

• **Pacientes com disfunção renal:** a dose de ganciclovir deve ser modificada como mostrado na tabela a seguir.

O *clearance* de creatinina pode ser calculado pela creatinina sérica empregando a seguinte fórmula:

$$\text{Para pacientes do sexo masculino} = \frac{[140 - \text{idade (em anos)}] \times [\text{peso (kg)}]}{(72) \times [0,011 \times \text{creatinina sérica (mmol/L)}]}$$

Para pacientes do sexo feminino = 0,85 x valor para o sexo masculino

Clearance de creatinina	Dose de indução	Dose de manutenção
≥ 70 mL/min	5 mg/kg a cada 12 h	5 mg/kg/dia
50 – 69 mL/min	2,5 mg/kg a cada 12 h	2,5 mg/kg/dia
24 – 49 mL/min	2,5 mg/kg/dia	1,25 mg/kg/dia

10 – 24 mL/min	1,25 mg/kg/dia	0,625 mg/kg/dia
< 10 mL/min	1,25 mg/kg 3x/semana depois da hemodiálise	0,625 mg/kg 3x/semana depois da hemodiálise

Idosos: a dose de GANCICLOTRAT deve ser ajustada considerando sua condição renal.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência dos estudos clínicos

Experiência com ganciclovir intravenoso (I.V.)

Não se pode excluir que os eventos adversos ocorridos com ganciclovir sódico I.V. possam também ocorrer com ganciclovir oral. No entanto, tem-se que levar em consideração que a biodisponibilidade da administração intravenosa é significativamente maior, e, além disso, alguns eventos adversos observados com ganciclovir sódico I.V. podem estar relacionados com a administração parenteral.

Alterações laboratoriais observadas em pacientes HIV positivo

As alterações laboratoriais relatadas em três estudos clínicos em pacientes HIV positivo usando ganciclovir sódico intravenoso como tratamento de manutenção para a retinite por CMV estão listadas a seguir. Cento e setenta e nove pacientes foram elegíveis para a análise das alterações laboratoriais.

Tabela 1. Alterações laboratoriais em pacientes tratados com ganciclovir sódico intravenoso.

Alterações laboratoriais (N = 179)	
Neutropenia (ANC/mm³)	
< 500	25,1%
500 – < 750	14,3%
750 – < 1.000	26,3%
Anemia (hemoglobina g/dL)	
< 6,5	4,6%
6,5 – < 8,0	16,0%
8,0 – < 9,5	25,7%
Trombocitopenia (plaquetas/mm³)	
< 25.000	2,9%
25.000 – < 50.000	5,1%
50.000 – < 100.000	22,9%
Creatinina sérica (mg/dL)	
> 2,5	1,7%
> 1,5 – 2,5	13,9%

As reações adversas podem ser classificadas de acordo com a seguinte convenção:

Frequência das reações adversas	
≥ 1/10 (≥ 10%)	muito comum
≥ 1/100 e < 1/10 (≥ 1% e < 10%)	comum
≥ 1/1.000 e < 1/100 (≥ 0,1% e < 1%)	incomum
≥ 1/10.000 e < 1/1.000 (≥ 0,01% e < 0,1%)	rara
< 1/10.000 (< 0,01%)	muito rara

Outros eventos adversos

Eventos adversos importantes não citados anteriormente são listados abaixo.

Sistema linfático e hematológico: esplenomegalia.

Sistema gastrointestinal: esofagite, gastrite e distúrbios gastrointestinais.

Sistêmicos: mal-estar geral.

Sistema nervoso central e periférico: amnésia, distúrbios emocionais, síndrome hipercinética, hipertonia, diminuição da libido e contrações mioclônicas.

Sistema hepático: hepatite e icterícia.

Pele e anexos: pele seca.

Sentidos especiais: dor de ouvido, zumbido.

Sistema cardiovascular: enxaqueca, hipertensão e hipotensão.

Distúrbios metabólicos e nutricionais: edema, hipopotassemia, hipocalcemia e hiperglicemia.

Sistema urogenital: impotência e hematúria.

Sistema musculoesquelético: dor musculoesquelética.

O valganciclovir é um pró-fármaco de ganciclovir e as reações adversas associadas ao valganciclovir podem ser esperadas com ganciclovir. Portanto, as reações adversas ao medicamento relatadas com ganciclovir EV ou oral (não disponível atualmente) ou com valganciclovir estão incluídas na tabela de reações adversas (ver “Tabela 2” a seguir).

Em pacientes tratados com ganciclovir/valganciclovir, as reações adversas ao medicamento mais sérias e frequentes são reações hematológicas e incluem neutropenia, anemia e trombocitopenia.

As frequências apresentadas na tabela de reações adversas são derivadas de uma população agrupada de pacientes infectados pelo HIV (n=1.704) que receberam terapia de manutenção com ganciclovir (GAN1697, GAN1653, GAN2304, GAN1774, GAN2226, AVI034, GAN041) ou valganciclovir (WV15376, WV15705). A exceção aplica-se para agranulocitose, granulocitopenia e reação anafilática; as frequências dessas reações são derivadas da experiência pós-comercialização. As frequências são apresentadas na forma de porcentagens e de categorias de frequência do CIOMS (Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas), definidas

como muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito rara ($< 1/10.000$).

O perfil de segurança geral de ganciclovir/valganciclovir é consistente em populações com HIV e receptoras de transplante, com exceção de descolamento de retina, que foi relatado somente em pacientes com HIV com retinite por CMV. No entanto, existem algumas diferenças na frequência de determinadas reações. O ganciclovir intravenoso está associado a um risco mais baixo de diarreia em comparação com valganciclovir oral. Pirexia, infecções por candida, depressão, neutropenia grave (ANC $< 500 \mu\text{L}$) e reações cutâneas são relatadas com mais frequência em pacientes com HIV. Disfunções renal e hepática são relatadas com mais frequência em receptores de transplante de órgão.

Tabela 2. Frequência das reações adversas de ganciclovir/valganciclovir reportadas em pacientes com HIV que receberam terapia de manutenção (n=1.704).

RAM (MedDRA) Classe de Sistema de Órgãos	Porcentagem	Categoria de Frequência
Infecções e infestações		
Infecções por <i>Candida</i> , incluindo candidíase oral	22,42%	Muito comum
Infecção do trato respiratório superior	16,26%	Comum
Sepse	6,92%	
Gripe	3,23%	
Infecção do trato urinário	2,35%	
Celulite	1,47%	
Distúrbios do sangue e do sistema linfático		
Neutropenia	26,12%	Muito comum
Anemia	19,89%	Comum
Trombocitopenia	7,34%	
Leucopenia	3,93%	
Pancitopenia	1,06%	
Falência da medula óssea	0,29%	
Anemia aplástica	0,06%	Rara
Agranulocitose*	0,02%	Rara
Granulocitopenia*	0,02%	
Distúrbios do sistema imunológico		
Hipersensibilidade	1,12%	Comum
Reação anafilática*	0,02%	Rara
Distúrbios do metabolismo e da nutrição		
Redução de apetite	12,09%	Muito comum
Redução de peso	6,46%	Comum
Transtornos psiquiátricos		
Depressão	6,69%	Comum
Estado de confusão	2,99%	
Ansiedade	2,64%	
Agitação	0,59%	Incomum
Transtorno psicótico	0,23%	
Pensamento anormal	0,18%	
Alucinações	0,18%	
Distúrbios do sistema nervoso		
Cefaleia	17,37%	Muito comum
Insônia	7,22%	Comum
Neuropatia periférica	6,16%	
Tontura	5,52%	
Parestesia	3,58%	
Hipoestesia	2,58%	
Convulsão	2,29%	
Disgeusia (distúrbio do paladar)	1,35%	
Tremor	0,88%	
Distúrbios oculares		
Comprometimento visual	7,10%	Comum
Descolamento de retina**	5,93%	
Moscas volantes	3,99%	
Dor ocular	2,99%	
Conjuntivite	1,58%	
Edema macular	1,06%	
Distúrbios do ouvido e do labirinto		
Dor de ouvido	1,17%	Comum
Surdez	0,65%	Incomum
Distúrbios cardíacos		
Arritmias cardíacas	0,47%	Incomum
Distúrbios vasculares		
Hipotensão	2,05%	Comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		

Tosse	18,31%	Muito comum
Dispneia	11,80%	
Distúrbios gastrointestinais		
Diarreia	34,27%	Muito comum
Náusea	26,35%	
Vômito	14,85%	
Dor abdominal	10,97%	
Dispepsia	4,81%	Comum
Flatulência	4,58%	
Dor abdominal superior	4,58%	
Constipação	3,70%	
Ulceração na boca	3,17%	
Disfagia	2,93%	
Distensão abdominal	2,41%	
Pancreatite	1,64%	
Distúrbios hepatobiliares		
Aumento da fosfatase alcalina sanguínea	3,58%	Comum
Função hepática anormal	3,23%	
Aumento de aspartato aminotransferase	1,88%	
Aumento de alanina aminotransferase	1,23%	
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		
Dermatite	11,80%	Muito comum
Sudorese noturna	7,92%	Comum
Prurido	4,58%	
Erupção cutânea	2,52%	
Alopecia	1,29%	
Pele seca	0,94%	
Urticária	0,70%	Incomum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
Dor nas costas	4,46%	Comum
Mialgia	3,52%	
Artralgia	3,35%	
Espasmos musculares	2,99%	
Distúrbios renais e urinários		
Comprometimento renal	2,52%	Comum
Redução do <i>clearance</i> de creatinina renal	2,35%	
Aumento de creatinina sanguínea	1,88%	Incomum
Insuficiência renal	0,76%	
Hematúria	0,70%	
Distúrbios do sistema reprodutor e da mama		
Infertilidade masculina	0,23%	Incomum
Distúrbios gerais e condições no local de administração		
Pirexia	33,51%	Muito comum
Fadiga	18,96%	
Reação no local da injeção	6,98%	Comum
Dor	5,81%	
Calafrios	5,40%	
Mal-estar	2,11%	
Astenia	2,00%	
Dor torácica	0,88%	Incomum

* As frequências dessas reações adversas são derivadas da experiência pós-comercialização.

** Descolamento de retina foi relatado somente em estudos em pacientes com AIDS tratados com ganciclovir para retinite por CMV.

Descrição de reações adversas selecionadas

Neutropenia

O risco de neutropenia não é previsível com base no número de neutrófilos antes do tratamento. A neutropenia ocorre geralmente durante a primeira ou segunda semana da terapia de indução. A contagem de células é em geral normalizada no período de 2 a 5 dias após a descontinuação do medicamento ou a redução da dose (ver item “5. Advertências e precauções”).

Trombocitopenia

Pacientes com baixas contagens de plaquetas (< 100.000 / μ L) no período basal apresentam um risco maior de desenvolver trombocitopenia. Pacientes com imunossupressão iatrogênica decorrente do tratamento com medicamentos imunossupressores estão em risco mais elevado de trombocitopenia do que os pacientes com AIDS (ver item “5. Advertências e precauções”). A trombocitopenia grave pode estar associada a sangramento de possível ameaça à vida.

Experiência após o lançamento de ganciclovir

Os relatórios de segurança de pós-comercialização são consistentes com dados de segurança de ensaios clínicos com ganciclovir e valganciclovir, ver “Tabela 2” neste item.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A superdose com ganciclovir I.V., alguns com desfechos fatais, tem sido relatada nos estudos clínicos e durante a experiência após o lançamento. Em alguns casos, nenhum evento adverso foi relatado. A maioria dos pacientes apresentou um ou mais dos seguintes eventos adversos.

Toxicidade hematológica: mielossupressão, incluindo pancitopenia, falência da medula óssea, leucopenia, neutropenia e granulocitopenia.

Hepatotoxicidade: hepatite e alterações da função hepática.

Toxicidade renal: lesão renal aguda, elevação da creatinina e piora da hematúria em pacientes com lesão renal preexistente.

Toxicidade gastrointestinal: dor abdominal, diarreia e vômitos.

Neurotoxicidade: convulsão e tremores generalizados.

A hemodiálise e hidratação podem ser úteis na redução das concentrações plasmáticas sanguíneas dos pacientes que receberam uma superdose de ganciclovir (ver “Farmacocinética em situações clínicas especiais” no item “3. Características farmacológicas”).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Registro: 1.0497.0251

Registrado por:

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90

Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-095

CNPJ 60.665.981/0001-18

Indústria Brasileira

Produzido por:

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Pouso Alegre – MG

Indústria Brasileira

SAC 0800 011 1559



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 17/12/2025.

Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
17/12/2025	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VP VPS	Pó liofilizado para solução injetável 500 mg CT FA VD TRANS + DIL X 10 ML
21/01/2022	0274930/22-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 6. INTERAÇÕES	VP VPS	Pó liofilizado para solução injetável 500 mg

							MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE DIZERES LEGAIS		
06/12/2021	4803367/21-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/05/2021	2066213/21-1	1648 - GGMED - Solicitação de Indicação de Medicamento de Referência	26/11/2021	IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO DIZERES LEGAIS	VP VPS	Pó liofilizado para solução injetável 500 mg
16/11/2021	4531769/21-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP VPS	Pó liofilizado para solução injetável 500 mg
30/10/2017	2157137/17-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VP VPS	Pó liofilizado para solução injetável 500 mg
11/09/2017	1936956/17-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/08/2017	1693572/17-1	11012 – RDC 73/2016 – SIMILAR – Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento	12/08/2017	DIZERES LEGAIS	VP VPS	Pó liofilizado para solução injetável 500 mg
11/08/2017	1688079/17-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/08/2017	1688079/17-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/08/2017	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	Pó liofilizado para solução injetável 500 mg

07/02/2017	0204878/17-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/02/2017	0204878/17-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/02/2017	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Pó liofilizado para solução injetável 500 mg
29/11/2016	2535737/16-9	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/11/2016	2535737/16-9	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/11/2016	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE DEVO FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VP VPS	Pó liofilizado para solução injetável 500 mg

02/02/2015	0091530/15-1	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a Intercambialidade	02/02/2015	0091530/15-1	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a Intercambialidade	02/02/2015	IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO	VP VPS	Pó liofilizado para solução injetável 500 mg
02/02/2015	0091510/15-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/02/2015	0091510/15-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/02/2015	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? - DIZERES LEGAIS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - DIZERES LEGAIS	VP VPS	Pó liofilizado para solução injetável 500 mg
14/09/2013	0777457/13-5	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2013	0777457/13-5	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2013	Versão inicial	VP VPS	Pó liofilizado para solução injetável 500 mg